



**University of
Zurich**^{UZH}

**Zurich Open Repository and
Archive**

University of Zurich
University Library
Strickhofstrasse 39
CH-8057 Zurich
www.zora.uzh.ch

Year: 2016

Risiken bei der Behandlung mit neuen Kinase-Inhibitoren in der Onkologie: Welche Targets haben die «Targeted» Therapien?

Weiler, Stefan ; Kullak-Ublick, Gerd A

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-126867>

Book Section

Published Version

Originally published at:

Weiler, Stefan; Kullak-Ublick, Gerd A (2016). Risiken bei der Behandlung mit neuen Kinase-Inhibitoren in der Onkologie: Welche Targets haben die «Targeted» Therapien? In: SVV. Medinfo: Mitteilungen zu Themen der Privatversicherten. Zürich: ASA | SVV, 25-40.

Risiken bei der Behandlung mit neuen Kinase-Inhibitoren in der Onkologie: Welche Targets haben die «Targeted» Therapien?

Stefan Weiler, Gerd A. Kullak-Ublick

Regionales Pharmacovigilance Zentrum und
Klinik für Klinische Pharmakologie und
Toxikologie, UniversitätsSpital Zürich und
Universität Zürich, Schweiz

Schlüsselwörter

TKI, Imatinib, Sorafenib

Abkürzungen

CYP Cytochrom P
DILI Drug-induced Liver Injury
EGFR epidermal growth factor receptor
TKI Tyrosinkinase-Inhibitor
UAW unerwünschte Arzneimittelwirkung

Zusammenfassung

Kinaseinhibitoren werden als molekulare zielgerichtete Therapien («targeted therapies») in der Onkologie bezeichnet. Ihre Angriffspunkte sind jedoch nicht nur hochselektiv und spezifisch auf die Tumorzellen gerichtet. Durch Blockierung anderer Kinasestrukturen (Off-Target) kommen meist gruppenspezifische unerwünschte Wirkungen (UAW) zustande. Alle Kinaseinhibitoren werden oral auf einer täglichen Basis verabreicht und führen als Klasseneffekt zu gastro-

intestinalen Beschwerden. Durch eine nachfolgende hepatische Metabolisierung kann es gerade mit Induktoren oder Inhibitoren von CYP3A4 zu Interaktionen kommen. UAW können dosisabhängig – und damit meist vorhersehbar sowie durch Dosisreduktion oder Therapieunterbrechung beherrschbar – oder dosisunabhängig und damit unvorhersehbar sein. Schwere UAW stellen beispielsweise pulmonale Toxizität wie interstitielle Lungenerkrankungen, kardiovaskuläre Toxizität wie Thromboembolien, Linksherzinsuffizienz dar.

Zur Verbesserung der Arzneimittelsicherheit besteht für Fachpersonen, die Arzneimittel gewerbsmässig anwenden oder abgeben, bei Auftreten einer schwerwiegenden oder medizinisch wichtigen UAW eine Meldepflicht. Insbesondere betrifft dies auch neu zugelassene Wirkstoffe! Aber auch bisher unbekannte UAW fallen unter diese Kategorie. Pharmacovigilance-Meldungen können in der Schweiz an die regionalen Zentren, die den Kliniken für Klinische Pharmakologie und Toxikologie angehören, unkompliziert durchgeführt werden.

Résumé:

Les inhibiteurs de tyrosine kinase sont utilisés en oncologie dans le cadre des dites thérapies moléculaires ciblées (targeted therapies). Pour autant, leurs cibles ne sont pas uniquement extrêmement sélectives et dirigées spécifiquement vers les cellules cancéreuses. En bloquant d'autres structures de récepteur tyrosine kinase (off-target), ils provoquent souvent des effets indésirables spécifiques aux groupes considérés. Les inhibiteurs de tyrosine kinase sont administrés par voie orale à une fréquence quotidienne et entraînent des douleurs gastro-intestinales en raison des effets propres à cette classe. Une métabolisation hépatique consécutive peut justement interagir avec des inducteurs ou des inhibiteurs de CYP3A4. Les effets secondaires peuvent être fonction du dosage – et donc largement prévisibles, voire maîtrisables par une réduction des doses ou une interruption du traitement – ou indépendants du dosage – et donc imprévisibles. Des effets secondaires fâcheux peuvent entraîner une toxicité pulmonaire comme des maladies interstitielles pulmonaires, une toxicité cardiovasculaire comme des thromboembolies, ou encore une insuffisance ventriculaire gauche.

Afin d'améliorer la sécurité médicamenteuse, les spécialistes qui utilisent ou administrent des médicaments dans le cadre de leur activité professionnelle sont tenus de signaler tout effet secondaire indésirable grave ou significatif au niveau médical. Ceci s'applique en particulier aussi aux substances nouvellement admises sur le marché. Toutefois, les effets secondaires jusqu'ici inconnus relèvent également de cette catégorie. En Suisse, les déclarations de pharmacovigilance peuvent être effectuées facilement auprès des centres régionaux relevant des cliniques spécialisées en pharmacologie clinique et en toxicologie.

Übersicht, Nutzen und Einsatz von Kinaseinhibitoren in der Onkologie

Neue Strategien der Entwicklung von Onkologika haben sich in den letzten Jahren durch neue Erkenntnisse auf dem Gebiet der molekularen Entstehung von Tumorerkrankungen ergeben. Viele neue Substanzen wurden kürzlich zugelassen oder sind in späten Entwicklungsstufen klinischer Studien vor der Zulassung. Dabei sind verschiedene Strukturen zur Blockierung von fundamentalen Mutationen spezifischer Krebserkrankungen ausgewählt. Diese Ziele dieser Substanzen, wie beispielsweise Wachstumsfaktorrezeptoren, dysregulierte intrazelluläre Signalwege, Reparatur defekter DNA bzw. Apoptose oder auch Tumorigenese. Um diese neuen Zielstrukturen gezielt zu inhibieren («targeted therapies»), wurden monoklonale Antikörper, welche Oberflächenrezeptoren oder -antigene attackieren, oder eben kleine Moleküle («small molecules»), welche die Zelle penetrieren und hier eingreifen, entwickelt. Bei der Signaltransduktion, welche das Zellwachstum und die Adaptation an die extrazelluläre Umgebung reguliert, sind massgeblich Proteinkinasen beteiligt. Das menschliche Genom besitzt dabei ca. 550 Proteinkinasen und 130 Phospho-

proteinphosphokinasen, welche den Phosphorylierungszustand von relevanten Signalmolekülen regulieren. Proteinkinasen werden in drei Kategorien eingeteilt: Kinasen, die spezifisch Tyrosin phosphorylieren, solche, die Serin und Threonin phosphorylieren oder solche, die alle drei phosphorylieren. Ausserdem können sie eingeteilt werden in Kinasen, die extrazellulär (am Rezeptor) oder intrazellulär im Zytoplasma bzw. nukleären Komponenten binden. Bei einer Reihe von malignen Erkrankungen sind Proteinkinasen konstitutiv aktiviert und tragen zur malignen Transformation bei, weshalb diese Protein-Tyrosinkinasen dann besondere Ziele («Targets») bei der Krebstherapie darstellen.

Eine Auswahl der in der Schweiz zugelassenen Kinaseinhibitoren sind mit relevanten Details zur aktuell zugelassenen Indikation, Pharmakokinetik und -genetik in Tabelle 1 dargestellt (Tab. 1).

Tab 1: Auswahl von Proteinkinase-Inhibitoren

Substanz	Handels-name CH	Indikation CH	Wirkstoff-menge pro Einheit	Metabolismus	Pharmakogenetische Biomarker
Imatinib	z. B. Glyvec®	Ph+CML, Ph+ALL, HES, MDS / MPD, SM, GIST, DFSP	100 mg, 200 mg, 400 mg	CYP3A4, (Inhibitor: CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19)	BCR/ABL1, KIT, PDGFRB, FIP1L1-PDG-FRA
Dasatinib	Sprycel®	Ph+CML, Ph+ALL	20 mg, 50 mg, 70 mg, 80 mg, 100 mg, 140 mg	CYP3A4, PGP; (Inhibitor: CYP3A4, 2C8)	BCR/ABL1
Nilotinib	Tasigna®	Ph+CML	150 mg, 200 mg	CYP3A4, PGP; (Inhibitor: CYP3A4)	BCR/ABL, UGT1A1
Sorafenib	Nexavar®	HCC, RCC, SD-CA	200 mg	CYP3A4, UGT;	
Sunitinib	Sutent®	RCC, GIST, pNET	12.5 mg, 25 mg, 50 mg	CYP3A4	
Pazopanib	Votrient®	RCC, Weichteil-sarkom	200 mg, 400 mg	CYP3A4; (Inhibitor: CYP3A4, 2D6)	UGT1A1
Erlotinib	Tarveca®	NSCLC	25 mg, 100 mg, 150 mg	CYP3A4, 1A2	EGFR
Gefitinib	Iressa®	Adenokarzinom der Lunge und aktivierender EGFR- Mutation	250 mg	CYP3A4, 2D6; (Inhibitor: CYP2D6)	

Substanz	Handelsname CH	Indikation CH	Wirkstoffmenge pro Einheit	Metabolismus	Pharmakogenetische Biomarker
Ruxolitinib	Jakavi®	MF, PV	5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg	CYP3A4	
Vemurafenib	Zelboraf®	Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation	240 mg	CYP3A4, PGP (Inhibitor: CYP1A2, PGP; Induktor: CYP3A4)	BRAF
Dabrafenib	Tafinlar®	Melanom mit einer BRAF-V600E-Mutation	50 mg, 75 mg	CYP3A4, 2C8 (Induktor: CYP3A4, CYP2C9, 2C19, UGT, PGP)	
Ibrutinib	Imbruvica®	MCL, CLL	140 mg	CYP3A4	

Patienten mit Ph+ chronisch-myeloischer Leukämie (Ph+ CML), Patienten mit Ph+ akuter lymphatischer Leukämie (Ph+ ALL), Hypereosinophilesyndrom (HES), typischen myelodysplastischen/myeloproliferativen Erkrankungen (MDS/MPD) oder aggressiver systemischer Mastozytose (SM), maligner gastrointestinaler Stromatumoren (GIST), Dermatofibrosarkom protuberans (DFSP), HCC Leberzellkarzinom, RCC Nierenzellkarzinom, SD-CA Schilddrüsenkarzinom, neuroendokrinen Pankreaskarzinom (pNET), nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom, Myelofibrose (MF), Polycythaemia vera (PV), Mantelzelllymphom (MCL), Chronisch lymphatische Leukämie (CLL), Cytochrom P450 (CYP), P-Glykoprotein (PGP), UDP-Glucuronosyltransferase (UGT)

Imatinib ist ein Inhibitor der Bcr-Abl-Kinase, welche bei der chronischen myeloischen Leukämie (CML, Philadelphia Chromosom positiv t(9;22)(q24,q11.2)) beteiligt ist. Dasatinib und Nilotinib sowie Bosutinib sind neuere Tyrosinkinase-Inhibitoren (TKI) als Weiterentwicklung zu Imatinib. Ponatinib wird als TKI der dritten Generation bezeichnet. Sie werden eingesetzt bei Imatinib-refraktären

oder -intoleranten Patienten. Je nach Substanz werden noch zusätzliche Kinasen gehemmt, wie die der Src-Familie. Auch unterscheidet sich die Potenz der Inhibition auf Bcr-Abl verglichen zu Imatinib.

Erlotinib und Gefitinib sind EGFR- (epidermal growth factor receptor) Tyrosinkinase-Inhibitoren, welche die enzymatische Funktion blockieren – im Gegensatz

zu monoklonalen Antikörpern (Cetuximab und Panitumumab) welche an die extrazelluläre Domäne binden. EGFR (epidermal growth factor receptor, auch bekannt als ErbB1 oder HER1), ist dabei essenziell für Wachstum und Differenzierung von Epithelzellen. Gerade bei epithelialen Tumoren wird häufig Überexpression bzw. veränderte Aktivierung vorgefunden. Beispiele sind das nichtkleinzellige Lungenkarzinom (NSCLC) oder Adenokarzinom mit aktivierter EGFR-Mutation.

Pazopanib, Sunitinib und Sorafenib binden am VEGF-Rezeptor und hemmen auch noch andere Protein-Tyrosinkinasen (Multikinase-Inhibitoren; FLT3, PDGFR- α , PDGFR- β , RET, CSF-1R, und c-KIT). Bei Nierenzellkarzinom, gastrointestinalen Stromatumoren und hepatozellulärem Karzinom werden die Vertreter dieser Gruppe unter anderem eingesetzt.

Der Januskinase-Inhibitor Ruxolitinib wird bei myeloproliferativen Neoplasien wie Polycythämie vera, essenzieller Thrombozythämie und primärer Myelofibrose eingesetzt und hemmt die intrazelluläre Signaltransduktion von Rezeptoren (JAK, TYK).

Vemurafenib und Dabrafenib (Trametinib noch nicht in der Schweiz zugelassen)

sind BRAF-Inhibitoren, welche bei unresezierbarem oder metastasiertem Melanom eingesetzt werden bei vorhandener BRAF Mutation. Ibrutinib, der bei der CLL eingesetzt wird, ist ein selektiver Inhibitor der Bruton-Tyrosinkinase (BTK), einem Mediator des B-Zellrezeptors, der bei B-Zell-Aktivierung, Proliferation und Zellüberleben eine Rolle spielt.

TKIs werden oral auf Basis einer täglichen Therapie verabreicht. Sie werden über den gastrointestinalen Trakt je nach Substanz variabel resorbiert (z. B. Bioverfügbarkeit von Imatinib 98 %, von Dasatinib 14–34 %).

Arzneimittelinteraktionen mit dem Risiko für unerwünschte Wirkungen

Wechselwirkungen mit Nahrung, Nahrungsergänzungsmitteln, anderen Medikamenten der Begleitmedikation oder Phythopharmaka können die Plasmaspiegel von Kinaseinhibitoren beeinflussen. Die Resorption bestimmter Kinaseinhibitoren kann durch die gleichzeitige Nahrungsaufnahme massgeblich verändert sein, z. B. bei Erlotinib, Gefitinib, Nilotinib. Auch kann eine Begleittherapie mit Protonenpumpenhemmern (PPI) die Bioverfügbarkeit der Substanzen einschränken. Bei Erlotinib ist diese dann

um ca. 50% reduziert. Auch die Resorption von Dasatinib und Ponatinib ist pH-abhängig und damit beeinflussbar durch H₂-Blocker und PPI.

Beim Metabolismus von Proteinkinase-inhibitoren ist Cytochrom P450 mit dem Isoenzym 3A massgeblich beteiligt. Andere Enzymwege über CYP1A2, 2D6, 2C9 oder 2C19 oder auch UGT können dabei ebenfalls eine (untergeordnete) Rolle spielen. Gerade beim Einsatz anderer Substanzen, welche über CYP3A4 interagieren können, sollte äusserste Vorsicht erfolgen. In Tabelle 2 werden relevante Induktoren bzw. Inhibitoren von CYP3A4 aufgezählt (Tab. 2).

Antinfektiva wie Clarithromycin, Ketoconazol oder Itrakonazol können die Plasmakonzentration von Tyrosinkinaseinhibitoren erhöhen und somit in toxischen Wirkungen bzw. unerwünschten Arzneimittelwirkungen resultieren. Auch Grapefruitsaft ist ein moderater CYP3A4-Inhibitor. Der behandelnde Arzt sollte die Patienten über diese Interaktionen informieren. Induktoren von CYP3A4 wie Rifampicin, Dexamethason, bestimmte Antiepileptika oder HIV-Medikamente können hingegen den Metabolismus von Kinaseinhibitoren steigern und dadurch zu einer Verminderung der Wirkung führen. Auch Johanniskraut-

Tab. 2: Auswahl Cytochrom P450 3A4 (CYP3A4)-Inhibitoren und -Induktoren

Inhibitoren		Induktoren	
Stark	Moderat/Schwach	Stark	Moderat/Schwach
Clarithromycin	Amiodaron	Carbamazepin	Dabrafenib
Darunavir	Aprepitant	Phenobarbital	Dexamethason
Indinavir	Cimetidin	Phenytoin	Efavirenz
Lopinavir	Ciclosporin	Rifampicin	Etravirin
Itrakonazol	Erythromycin		Johanniskraut
Ketoconazol	Fluconazol		
Posaconazol	Imatinib		
Voriconazol	Nilotinib		
	Mifepriston		
	Verapamil		
	Grapefruitsaft		

Präparate führen zu einer Abnahme der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) von Imatinib um ca. 30 %. Die in Tabak enthaltenen Inhaltsstoffe führen ebenfalls zu einer Induktion von CYP1A1 und 1A2. Es konnte bei Rauchern eine Reduktion der Erlotinib-Exposition um die Hälfte gezeigt werden, weshalb bei diesen Patienten zu einer Raucherentwöhnung geraten wird.

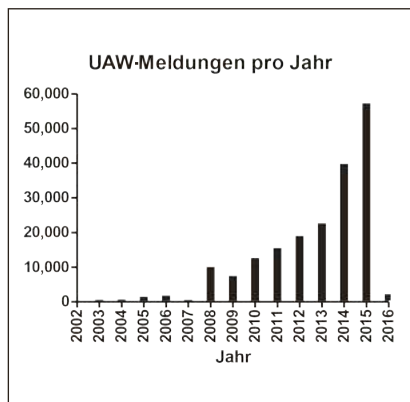
Da die Metabolisierung hepatisch vermittelt wird, ist bei manchen Substanzen eine Dosisanpassung bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung notwendig. Einige Metaboliten werden schliesslich renal eliminiert, weshalb auch bei Niereninsuffizienz für manche Substanzen Vorsicht geboten ist.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

In der WHO-Datenbank der Pharmacovigilance wurden bisher 192 123 individuelle Fallberichte zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen unter Proteinkinaseinhibitoren weltweit gemeldet (Abbildung 1 und 2). Bisher wurden mit steigender Tendenz im Jahr 2015 mit 57 260 (30%) die meisten Fälle registriert (Abb. 1). Alle Kinaseinhibitoren führen zu gastro-intestinalen Symptomen wie Diarrhö, Nausea und Erbrechen. Diese Symptome

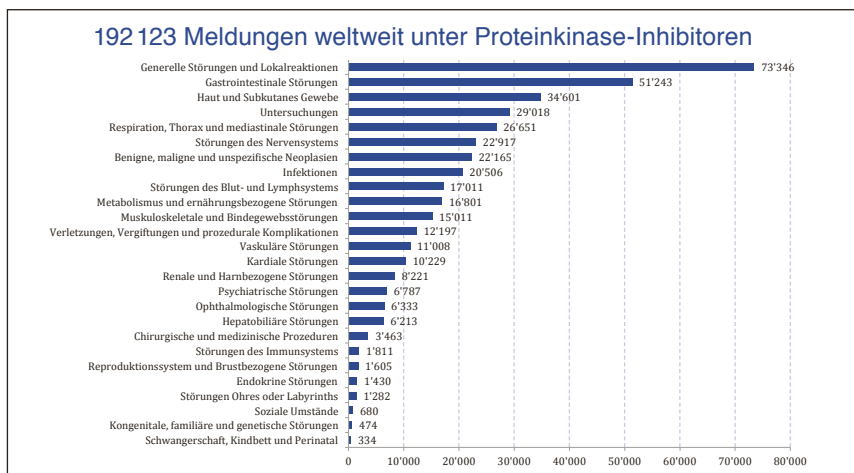
können jedoch meist kontrolliert werden. Bcr-Abl-Kinase-Inhibitoren führen alle zu Flüssigkeitsretention mit dem Risiko für Ödeme und periorbitale Schwellung. Unter Imatinib oder Dasatinib wurden auch Pleuraergüsse beschrieben, die mit Diuretika behandelt werden mussten.

Abb. 1: Gesamtanzahl von UAW-Meldungen unter Proteinkinase-Inhibitoren (ATC L01XE) in der WHO-Datenbank der Pharmacovigilance, insgesamt 192 123 individuelle Fallberichte



Kardiale Effekte scheinen durch spezifische Kinasen, die ebenfalls im Myokard exprimiert werden, getriggert zu werden. Sunitinib, Dasatinib, Imatinib, Lapatinib und Erlotinib wurden mit kardiotoxischen Wirkungen (von Hypertonie über

Abb. 2: Gesamtanzahl von UAW-Meldungen unter Proteinkinase-Inhibitoren (ATC L01XE) in der WHO-Datenbank der Pharmacovigilance, insgesamt 192 123 individuelle Fallberichte sortiert nach System-Organ Class (SOC)



Myokardischämie bis Linksherzinsuffizienz und Herzversagen) in Zusammenhang gebracht.

Manche Kinaseinhibitoren wie Nilotinib wurden mit einer Verlängerung der QTc-Zeit in Verbindung gebracht. Diese unerwünschte kardiale Wirkung ist üblicherweise abhängig von der verabreichten Dosis und durch Verabreichung anderer QTc-Zeit-verlängernder Medikamente additiv toxisch – mit dem Risiko für Torsade-Pointes-Tachykardien. Beispiele für

Hochrisikosubstanzen wären Amiodaron, Domperidon, Citalopram, Fluoxetin oder Quetiapin. Hypokaliämie und Hypomagnesiämie sind weitere Risikofaktoren für eine QTc-Zeitverlängerung und sollten vor Behandlung korrigiert werden. Bei vorbestehender QTc-Zeitverlängerung z. B. bei Long-QT-Syndrom, schwerer Herzerkrankung, kongestiver Herzinsuffizienz, instabiler Angina oder schwerer Bradykardie ist ebenfalls beim Einsatz dieser Substanzen Vorsicht geboten (Abb. 2).

Im Juli 2014 wurde von der Swissmedic ein neuer Warnhinweis für Inlyta® (Axitinib) zu kardiopulmonalen Ereignissen herausgegeben. Es erfolgte die Aufnahme von Herzversagen als unerwünschte Wirkung in die Fachinformation. Kardiopulmonale Ereignisse, in einigen Fällen mit tödlichem Ausgang, sind bei Patienten mit als auch ohne kardiale Vorgeschichte unter Behandlung mit Inlyta® aufgetreten. Regelmässige kardiale Überwachung von Patienten unter Behandlung mit Inlyta® wurde daher empfohlen. Bei klinischen Anzeichen einer Herzinsuffizienz sollte deshalb die Behandlung mit Inlyta® vorübergehend unterbrochen werden. In klinischen Studien mit Inlyta® an vorbehandelten Patienten mit fortgeschrittenem RCC (Renal Cell Carcinoma) wurden bei 1,8 % (12 / 672) der Patienten kardiopulmonale Ereignisse wie Herzversagen, Stauungsherzinsuffizienz, kardiopulmonales Versagen, linksventrikuläre Dysfunktion, verminderte Ejektionsfraktion und Rechtsherzinsuffizienz berichtet. Bei 1,0 % (7 / 672) der Patienten waren die Ereignisse vom Schweregrad 3 / 4; bei 0,3 % (2 / 672) der Patienten tödlich. Betroffen waren sowohl Patienten mit als auch ohne kardiale Vorgeschichte. Die Patienten sollten auf die möglichen

Symptome von Herzversagen sowie auf die Notwendigkeit, sich bei entsprechenden Beschwerden umgehend an den behandelnden Arzt zu wenden, hingewiesen werden.

Eine signifikante Myelosuppression kann auftreten und allenfalls Erythrozytentransfusionen oder auch Dosisreduktionen oder gar den Abbruch der Therapie erfordern. Ungefähr 15 % der Patienten unter Ibrutinib entwickelten eine Neutropenie Grad 3–4, wobei durch Dosisreduktion eine Fortsetzung der Therapie meist möglich war.

Die meisten Substanzen, wie z. B. alle Bcr-Abl-Kinase-Inhibitoren wurden auch mit Hepatotoxizität (Drug-induced Liver Injury, DILI) in Verbindung gebracht. In einigen Fällen kam es zu akutem Leberversagen oder fulminanter Hepatitis, die zu einer Lebertransplantation oder sogar zum Tod führten. Auch asymptomatische Erhöhungen der Leberfunktionsparameter, wie ALT oder Alkalische Phosphatase können eine Dosisreduktion oder Unterbrechung der Therapie notwendig machen. Unter den Bcr-Abl-Kinase-Inhibitoren wurden unter Bosutinib schwerere Fälle von Leberfunktionsstörungen berichtet. Hyperbilirubinämien sind dagegen eher seltener, jedoch unter Nilotinib

sehr häufig beobachtet mit 16 %. Eine HBV-Reaktivierung wird als Klasseneffekt von Bcr-Abl-TKI eingestuft. Daher sollte gemäss der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft vor einer Behandlung auf eine HBV-Infektion untersucht werden. Träger von HBV, bei denen eine Behandlung mit Bcr-Abl-TKI angezeigt ist, sollten dann während und auch einige Monate nach der Therapie engmaschig auf Zeichen und Symptome einer aktiven HBV-Infektion überwacht werden.

Pustulöse / papuläre Exantheme der Haut betreffen ungefähr 50 % der Patienten, die mit Gefitinib behandelt werden. Weitere Effekte sind trockene Haut, Pruritus, Anorexie und Fatigue. Unter Erlotinib wurden ebenfalls Fälle von Stevens-Johnson-Syndrom bzw. toxischer epidermaler Nekrolyse beschrieben. Eine sehr seltene kutane Arzneimittelwirkung von «Radiation Recall Dermatitis» unter Sorafenib konnte kürzlich am Universitätsspital Zürich erkannt werden: Dabei kam es kurz nach Beginn mit dem Multi-Kinase-Inhibitor zu Reaktionen der Haut in Arealen, welche zuvor bestrahlt worden waren. Es handelt sich dabei um den fünften beschriebenen Fall weltweit. Mittlerweile wurde die unerwünschte

Wirkung auch in der Fachinformation von Nexavar® aufgenommen. Die BRAF-Inhibitoren Vemurafenib und Dabrafenib können ebenfalls Strahlentoxizität potenzieren und wurden mit einem erhöhten Risiko für neue primär kutane Tumoren (wie Plattenepithelkarzinome, Kera-toakanthome, Melanome) assoziiert. Hypersensitivitätsreaktionen bis hin zu schwerer Anaphylaxie wurden unter allen BRAF-Inhibitoren beobachtet.

Unter Gefitinib und Erlotinib wurden interstitielle Lungenerkrankungen (ILD) mit Husten und Dyspnoe bei ca. 2 % der Patienten berichtet, sogar mit tödlichem Ausgang. Risikofaktoren beinhalten höheres Alter, Nikotinabusus, präexistente Lungenerkrankung, asiatische Ethnie. Unter Gefitinib traten ILD häufig in den ersten 3 Monaten nach Therapiebeginn auf. Bei EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitoren ist dabei ein Therapieabbruch erforderlich. Jedoch kam es in 31 % der Patienten mit Gefitinib-induzierter Lungentoxizität trotzdem zu Progression mit respiratorischem Versagen oder fatalem Ausgang. Endokrinologisch entwickelten Patienten unter bestimmten Kinaseinhibitoren (wie beispielsweise Axitinib, Sorafenib oder Sunitinib) eine Thyreoditis mit Hyperthyreose bis hin zur thyreotoxischen Krise.

Antiangiogenese-Inhibitoren wie Sunitinib und Sorafenib können zu Blutungen, Hypertension, Proteinurie oder thromboembolischen Ereignissen führen. Weitere Klasseneffekte einer VEGF-Inhibition sind Linksherzinsuffizienz, verzögerte Wundheilung und gastrointestinale Perforation. Gerade bei «multi-targeted» Tyrosinkinase-Inhibitoren ist ein breites Spektrum an unerwünschten Wirkungen vorhanden.

Nicht-hämatologische unerwünschte Wirkungen sind meist selbstlimitierend und sprechen auf Dosisanpassungen an. Nach Besserung gastrointestinaler Symptome, Rekonstitution einer Myelosuppression oder Ödemrückbildungen können die Substanzen in auftitrierender Dosierung wieder begonnen werden.

Tabelle 3 zeigt verschiedene Gradierungen von Toxizitäten gemäss NCI CTCAE v4.0. Abhängig vom Grad der Toxizität werden häufig in den jeweiligen Fachinformationen Handlungsempfehlungen gegeben (Tab. 3).

Tab. 3: Auswahl relevanter unerwünschter Arzneimittelwirkungen und deren Graduierung nach CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events, NIH National Institutes of Health, NCI National Cancer Institute | ULN Obergrenze des Normbereichs (upper limit of normal) | LLN Untergrenze des Normbereichs (lower limit of normal))

Unerwünschte Arzneimittelwirkung	GRAD 1	GRAD 2	GRAD 3	GRAD 4	GRAD 5
Diarrhö	Erhöhung der Stuhlfrequenz \leftarrow 4 pro Tag (mild)	Erhöhung der Stuhlfrequenz 4–6 pro Tag (moderat)	Erhöhung der Stuhlfrequenz ≥ 7 pro Tag (schwer)	Lebensbedrohliche Konsequenzen; dringende Intervention indiziert	Tod
Hämatotoxizität					
Neutrophile	\leftarrow LLN bis 1500/ μ L	1000 bis 1500/ μ L	500 bis 1000/ μ L	\leftarrow 500/ μ L	
Thrombozyten	\leftarrow LLN bis 75.000/ μ L	50.000 bis 75.000/ μ L	25.000 bis 50.000/ μ L	\leftarrow 25.000/ μ L	
Hämoglobin	\leftarrow LLN bis 10,0 g/dL	8,0 bis 10,0 g/dL	\leftarrow 8,0 g/dL	Lebensbedrohliche Konsequenzen; dringende Intervention notwendig	Tod
Lymphozyten	\leftarrow LLN bis 800/ μ L	500 bis 800/ μ L	200 bis 500/ μ L	\leftarrow 200/ μ L	
EKG QTc Intervall Verlängerung	QTc 450–480 ms	QTc 481–500 ms	QTc ≥ 501 ms (mind. in 2 separaten EKGs)	QTc ≥ 501 ms oder \rightarrow 60 ms Veränderung zur Baseline und Torsade de Pointes oder polymorphe ventrikuläre Tachykardie oder Zeichen einer schweren Arrhythmie	

Unerwünschte Arzneimittel-wirkung	GRAD 1	GRAD 2	GRAD 3	GRAD 4	GRAD 5
Thromboembolische Ereignisse	Venöse Thrombose (z. B. superfizielle Thrombose)	Venöse Thrombose (z. B. unkomplizierte tiefe Thrombose) mit Indikation zur medizinischen Intervention	Venöse Thrombose (z. B. unkomplizierte Pulmonalembolie) mit Indikation zur medizinischen Intervention	Lebensbedrohlich (z. B. Pulmonalembolie, zerbrovaskuläres Ereignis); hämodynamische oder neurologische Instabilität, dringende Intervention indiziert	Tod
Reduktion der Ejektionsfraktion (EF)		EF 50–40 %, Abfall 10–19 % zur Baseline	EF 39–20 %, Abfall ≥20 % zur Baseline	EF <20 %	
Lungenfibrose	Milde Hypoxämie, radiologisch Fibrose < 25 % des Lungenvolumens	Moderate Hypoxämie, pulmonale Hypertonie, radiologisch Fibrose 25–50 %	Schwere Hypoxämie, Rechtsherzversagen, radiologisch Fibrose 50–75 %	Lebensbedrohlich (z. B. hämodynamische/pulmonale Komplikationen); Intubation mit Beatmung, Fibrose > 75 % (Honeycombing)	Tod
Hepatotoxizität					
Alanin Aminotransferase (ALT)	> 3-fach ULN bis 3-fach ULN	> 3 bis 5-fach ULN	> 5 bis 20-fach ULN	> 20-fach ULN	
Alkalische Phosphatase	> 3-fach ULN bis 2,5-fach ULN	> 2,5 bis 5-fach ULN	> 5 bis 20-fach ULN	> 20-fach ULN	

Zusammenfassung, Ausblick und Empfehlung

Trotz modernster Entwicklungen auf dem Gebiet der Onkologie mit der Möglichkeit, molekulare Strukturen mit kleinen Molekülen zu beeinflussen, bieten diese neuen Substanzen der Gruppe der Kinaseninhibitoren auch keine vollständige Spezifität für die Angriffspunkte selektiv nur auf Tumorzellen. Eine Reihe von unerwünschten Arzneimittelwirkungen wurde bei diesen «targeted therapies» bereits beschrieben. Das Wissen darüber ist aber noch lange nicht vollständig und wird zusammen mit der Erfahrung bei längerer Anwendung weiter wachsen.

Gerade seltene oder auch bisher nicht oder nur teilweise bekannte unerwünschte Wirkungen sollten an eines der sechs Regionalen Pharmacovigilance Zentren der Kliniken für Klinische Pharmakologie und Toxikologie gemeldet werden. Signale werden hier anhand intrinsischer (v.a. zeitlich, Pathophysiologie, Risikofaktoren) und extrinsischer (v.a. Beschreibung in der wissenschaftlichen Literatur) Faktoren bewertet und in anonymisierter Form an Swissmedic weitergeleitet. Regulatorische Schritte wie Dokumentation und Erläuterung in

der Fachinformation (aktualisierte Version unter www.swissmedicinfo.ch) oder andere risikomindernde Massnahmen werden in weiterer Folge eingeleitet. Mit der öffentlichen Kommunikation relevanter Themen der Arzneimittelsicherheit kann einerseits die Sicherheit des einzelnen Patienten, andererseits die Sicherheit der «Volks Gesundheit» (public health) in Bezug auf den Einsatz von Arzneimitteln verbessert werden.

Literaturverzeichnis

1. Aktualisierte Schweizer Arzneimittelinformationen. www.swissmedicinfo.ch (Zugriff 16.02.2016)
2. Micromedex® Series Health Care Databank. www.micromedex.com (Zugriff 16.02.2016)
3. Cytochrom P450 Interaktionstabellen. <http://medicine.iupui.edu/clinphar> (Zugriff 16.02.2016)
4. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE v4.0) des National Institutes of Health, National Cancer Institute. <http://evs.nci.nih.gov>. (Zugriff 16.02.2016)
5. Listen von Medikamenten mit dem Risiko für QTc-Zeitverlängerung: <https://credible-meds.org> (Zugriff 16.02.2016)
6. Bruce A. Chabner; Jeffrey Barnes; Joel Neal; Erin Olson; Hamza Mujagic; Lecia Sequist; Wynham Wilson; Dan L. Longo; Constantine Mitsiades; Paul Richardson. Targeted Therapies: Tyrosine Kinase Inhibitors, Monoclonal Antibodies, and Cytokines. Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, Twelfth Edition 12th Edition (2011) by Laurence Brunton, Bruce Chabner, Bjorn Knollman. McGraw-Hill Education
7. Benjamin Izar; Dustin Dzube; James M. Cleary; Constantine S. Mitsiades; Paul G. Richardson; Jeffrey A. Barnes; Bruce A. Chabner. Pharmacology and Toxicity of Antineoplastic Drugs. In: Williams Hematology, Ninth Edition (2015) by Kenneth Kaushansky, Marshall A. Lichtman, Josef T. Prchal, Marcel M. Levi, Oliver W. Press, Linda J. Burns, Michael Caligiuri. McGraw-Hill Education
8. Stieb S, Riesterer O, Brüssow C, Pestalozzi B, Guckenberger M, Weiler S. Radiation recall dermatitis induced by sorafenib: A case study and review of the literature. Strahlenther Onkol. 2016 May;192(5):342-348. Epub 2016 Feb 23. PubMed PMID: 26907093.
9. Weiler S, Kullak-Ublick GA, Jetter A. Klinisch relevante Arzneimittelinteraktionen: Tipps für die Praxis/Interactions médicamenteuses indésirables. Swiss Medical Forum 2015, 07: 152-156.

Autorenhinweis

Die Autoren erklären, dass kein Interessenskonflikt besteht. Swissmedic wurde über die vorliegende Publikation vorgängig benachrichtigt. Die dargestellten Aspekte geben die Meinung der Autoren wieder und nicht die einer regulatorischen Behörde.

Korrespondenzadresse

Dr. med. Stefan Weiler, PhD, MHBA
Klinik für Klinische Pharmakologie
und Toxikologie
Universitäts Spital Zürich
E-Mail: Stefan.Weiler@usz.ch
Tel.: +41 44 255 20 67
Fax: +41 44 255 44 11